

## Eficacia y seguridad de mebendazol contra nitazoxanida en el tratamiento de *Giardia lamblia* en niños

Dr. Roberto Rodríguez-García,\* Dr. Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán,\*\* QC. Aarón Humberto Cruz del Castillo\*\*\*

\* Servicio de Pediatría, Hospital General de Zona No. 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, Minatitlán, Veracruz. Miembro numerario, Academia Mexicana de Pediatría. \*\* Servicio de Epidemiología, Hospital General de Zona No. 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, Minatitlán, Veracruz.

\*\*\* Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital General de Zona No. 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, Minatitlán, Veracruz.

Correspondencia: Dr. Roberto Rodríguez García, Pípila No. 68, colonia Insurgentes Norte, CP 96710, Minatitlán, Veracruz. Teléfonos (922) 1-19-53 ó 3-52-51. E.mail: rguez@moomsa.com.mx

Recibido para publicación: 23 de marzo de 1999

Aceptado para publicación: 29 de Julio de 1999

**RESUMEN Objetivo:** comparar la eficacia y seguridad de mebendazol contra nitazoxanida en el tratamiento de *Giardia lamblia* en niños.

La giardiasis es una protozosis intestinal de distribución mundial que afecta con mayor frecuencia a la población infantil. En México se ha encontrado una frecuencia de tres a 60%. Se han utilizado diferentes fármacos para su tratamiento, pero la experiencia con mebendazol y nitazoxanida es escasa.

**Método:** estudio experimental tipo ensayo clínico. Se incluyeron niños de cuatro a doce años de edad, que tuvieran un estudio de heces positivo para quistes de *Giardia lamblia*. Los niños se dividieron en dos grupos: A, se les administró mebendazol 100 mg cada 12 h, por tres días. B, recibieron nitazoxanida 100 mg cada 12 h, por tres días. Se les realizaron estudios de heces de control a los tres, cinco y siete días posterior al tratamiento. Al final del tratamiento se les preguntó a los padres si los niños habían presentado reacciones secundarias durante la administración del medicamento. Para el análisis estadístico se utilizó la *t* de Student's y chi cuadrada.

**Resultados:** se estudiaron 82 niños, 41 (50%) para cada grupo. En el grupo A, los estudios de heces de una control fueron negativos en 33 para dar una eficacia de 80.4%; en el B, fueron negativos en 32 para dar una eficacia de 78.0%, sin ser estadísticamente significativo con una  $p = 0.8$ . Las reacciones secundarias fueron encontradas en 9 (22%) niños del grupo A, y 16 (39%) en el grupo B, no hubo diferencia estadísticamente significativa con una  $p = 0.09$ , sin embargo, el dolor abdominal fue encontrado con mayor frecuencia en los niños que se les administró nitazoxanida.

**Conclusiones:** podemos concluir que tanto el mebendazol como la nitazoxanida tienen buena eficacia contra la infección por *Giardia lamblia*, sin embargo, las reacciones secundarias por nitazoxanida son más frecuentes que con mebendazol.

**Palabras clave:** *Giardia lamblia*, giardiasis, mebendazol, nitazoxanida, niños.

**SUMMARY Objective:** Compare the effectiveness and safety of mebendazole versus nitazoxanide in the treatment of *Giardia lamblia* in children.

Giardiasis is an intestinal protozoan of worldwide distribution which most frequently affects the infantile population. In Mexico we have, found a frequency of three to sixty percent. We have, used different medications in it's treatment, but the experience with mebendazole and nitazoxanide is scarce.

**Method:** An experimental study as a clinical assay. We included children from the ages of 4 to 12 years old, which had a positive *Giardia lamblia* cysts in their feces. The children were divided into to two groups: A, were a administered 100 mg of mebendazole every 12 hours, for three days; B, were administered 100 mg of nitazoxanide every 12 hours, for three days; A feces control study was performed at three, five and seven days post treatment. At the end of the treatment we asked the parents if the children had presented any adverse events during the administration of the medication. For the statistical analysis we used Student's *t* and Chi squared.

**Results:** We studied 82 children, 41 (50%) for each group. In group A, the control feces studies were negative 33 resulting in a 80.4% effectiveness; in group B, 32 were negative resulting in a 78.0% effectiveness, without being statistically significant with a  $p = 0.8$ . We found adverse, events in 9 (22%) of the children in group A and 16 (39%) in group B, there was, statistically significant difference with  $p = 0.09$ . However, we discovered that the children who received nitazoxanide suffered from abdominal pain more frequently.

**Conclusions:** We can conclude that both mebendazole and nitazoxanide are efficient for use against infection due to *Giardia lamblia*, however, the secondary reactions with nitazoxanide were more frequent than with mebendazol.

**Key words:** *Giardia lamblia*, giardiasis, mebendazole, nitazoxanide, children.

## INTRODUCCIÓN

La giardiasis es una protozoosis intestinal de distribución mundial que afecta con mayor frecuencia a la población infantil. *Giardia lamblia* es el parásito gastrointestinal más común y lo mismo afecta a individuos de países desarrollados como subdesarrollados. En Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia varía de 3.9 a 16%, y en algunos países de América Latina es mayor de 50%.<sup>1</sup> En México se ha encontrado una frecuencia que varía del 3 al 60%.<sup>2,3</sup> En Minatitlán, Veracruz, la prevalencia de *G. lamblia* en niños fue de 22.5,<sup>4</sup> y en mujeres embarazadas del 24.6%.<sup>5</sup>

La infección puede tener un curso asintomático, circunstancia que favorece la diseminación de quistes por varios años; los pacientes menores de un año y los de edad preescolar son más propensos a manifestar el estado de enfermedad y en éstos puede presentarse desde un cuadro diarreico agudo con deshidratación, o seguir un curso prolongado con evacuaciones diarreicas muy fétidas que flotan en el agua, dando un aspecto graso (esteatorrea), meteorismo, flatulencia, dolor abdominal, náusea, vómito, hiporexia, pérdida de peso, dependiendo del tiempo de evolución puede manifestar signos y síntomas relacionados con anemia y deberá tenerse presente siempre la identificación de datos relacionados con mala absorción intestinal.<sup>1-3,6,7</sup>

Los medicamentos utilizados en tratamiento de esta protozoosis son: tinidazol, metronidazol, secnidazol, ornidazo, quinacrina, furazolidona, albendazol, mebendazol y nitazoxanida.<sup>1,7,8-13</sup> Sin embargo, la experiencia con los dos últimos fármacos es mínima, por lo que el objetivo de este estudio fue determinar y comparar la eficacia y las reacciones secundarias ocasionadas por mebendazol y nitazoxanida en el tratamiento de *Giardia lamblia* en niños.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio experimental, tipo ensayo clínico, llevado a cabo del primero de noviembre de 1997 al 31 de julio de 1998, en el Hospital General de Zona No. 32 del Instituto Mexicano del Seguro Social, de Minatitlán, Veracruz.

El protocolo fue aprobado por el comité de investigación del hospital y los padres dieron su consentimiento por escrito para que los niños pudieran ingresar al estudio.

Los criterios de inclusión fueron: niños de cuatro a 12 años de edad, que tuvieran un coproparasitoscópico (CPS) con técnica de Faust positivo para quistes de *Giardia lamblia*, se les preguntó a los padres la presen-

cia de síntomas antes del tratamiento antiparasitario y al azar se les administró mebendazol o nitazoxanida.

Los niños se dividieron en dos grupos: A, se les administró mebendazol, 100 mg cada 12 h, por tres días; y B, se les administró nitazoxanida 100 mg, cada 12 h, por tres días. Para evaluar la eficacia de los medicamentos se realizaron estudios de heces a los tres, cinco y siete días después de haber terminado el tratamiento, todos los estudios de heces fueron realizados y revisados por dos personas que aceptaron participar, pero que no estaban enteradas de la hipótesis de la investigación. Al final del tratamiento se les preguntó a los padres si habían presentado alguna reacción secundaria durante la administración del antiparasitario; previamente se les había explicado a los padres, que durante la ingesta del fármaco los niños podían presentar, aunque no necesariamente, alguna reacción secundaria.

Para el análisis estadístico se utilizó t de Student, chi cuadrada y  $\chi^2$  de Mantel-Haenszel. El valor de significancia aceptado fue menor o igual a 0.05.

## RESULTADOS

Se estudiaron 82 niños, de los cuales 41 casos (50%) estuvieron integrando cada uno de los grupos. El promedio de edad para el grupo A fue de  $6.2 \pm 2$  años, y en el grupo B fue de  $7.8 \pm 2.5$  años, con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ ). También hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto al peso y la talla, pero no la hubo en cuanto al sexo (*Cuadro 1*).

Las manifestaciones clínicas al inicio del tratamiento se pueden observar en el *cuadro 2*; el dolor abdominal es el más frecuente.

### CUADRO 1

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS 82 NIÑOS QUE RECIBIERON MEBENDAZOL O NITAZOXANIDA

Variable	Grupo A	Grupo B	Valor de P
Tamaño de muestra	n = 41	n = 41	
Edad en años (media y ds)	$6.2 \pm 2$	$7.9 \pm 2.5$	0.001
Sexo M/F	27/14	25/16	0.6
Peso en kg (media y ds)	$22.1 \pm 8$	$26.1 \pm 8.8$	0.03
Talla en metros (media y ds)	$1.2 \pm 0.2$	$1.3 \pm 0.2$	0.01
Tratamiento de la última desparasitación en meses (media y ds)	$4.9 \pm 1.9$	$4.1 \pm 1.9$	0.06

**CUADRO 2**  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NIÑOS CON  
GIARDIASIS ANTES DEL TRATAMIENTO

Característica clínica	Grupo A n = 41	Grupo B n = 41
Diarrea	5	11
Vómito	1	4
Dolor abdominal	41	37
Estreñimiento	20	7
Hiporexia	28	28
Anemia clínica	16	22
Distensión abdominal	28	28
Fatiga	9	17
Náusea	19	20

Cada niño pudo presentar hasta cuatro síntomas.

**CUADRO 3**  
EFICACIA Y REACCIONES ADVERSAS ENTRE LOS  
GRUPOS DE TRATAMIENTO

Variable	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Eficacia sí/no	33/8	32/9	
Porcentaje de eficacia	80%	78%	0.8
Presencia de reacciones	9 (22%)	16 (39%)	0.09

**CUADRO 4**  
REACCIONES SECUNDARIAS ENCONTRADAS ENTRE LOS  
GRUPOS DE TRATAMIENTO

Reacción adversa	Grupo A n = 9	Grupo B n = 16
Náusea	0	3
Vómito	0	2
Cefalea	2	1
Diarrea	2	2
Hiporexia	1	0
Mareos	1	0
Dolor abdominal	7	13*
Somnolencia	0	1
Fosfenos	1	0

\*  $p > 0.05$

Los CPS de control fueron negativos en 80% de los casos en el grupo A, y del 78% en los casos del grupo B; no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.8$ ) (Cuadro 3). Así mismo no hubo diferencias en los

**CUADRO 5**  
PARASITOSIS MIXTA ENCONTRADA ENTRE LOS GRUPOS  
DE TRATAMIENTO

Tipo de parásito asociado	Grupo A	Grupo B
<i>Ascaris lumbricoides</i>	6	2
<i>Entamoeba histolytica</i>	6	15
<i>Entamoeba coli</i>	1	0
<i>Hymenolepis nana</i>	0	1

porcentajes de eficacia después de estratificar por edad, peso y talla.

Las reacciones secundarias se presentaron más frecuentemente en el grupo B, sin ser estadísticamente significativa ( $p = 0.09$ ). El dolor abdominal es el síntoma más frecuente en los grupos ( $p = 0.12$ ) (Cuadro 4).

Encontramos parasitosis intestinal mixta en 13 pacientes del grupo A, (32%) y en 18 del grupo B, (44%) los parásitos asociados a *Giardia lamblia* fueron *Ascaris lumbricoides* y *Entamoeba histolytica* (Cuadro 5).

## CONCLUSIONES

La eficacia de mebendazol y nitazoxanida contra la infección por *Giardia lamblia* en niños en este estudio fue buena y prácticamente igual con cada uno de los medicamentos.

Mebendazol es un derivado de los carbamato-benzimidazoles, ha sido estudiado tanto *in vitro*<sup>14-18</sup> como en estudios clínicos<sup>11,12</sup> en relación con *G. lamblia*.

De los estudios clínicos realizados con mebendazol: Al-Waili y col.<sup>11,12</sup> han realizado dos estudios; en el primero realizado en adultos, administró mebendazol 600 mg diarios, por tres y cinco días, y curó 38 (95%) de 40 casos puros y mixtos de infección por *G. lamblia*. En el segundo; fueron estudiados 23 niños con edades 3 a 13 años, en todos la examinación de las heces fue positiva para quistes de *G. lamblia* y en dos de éstos además se observaron trofozoítos. Se les otorgó mebendazol 200 mg tres veces al día por cinco días. Las heces fueron examinadas 7 y 14 días después del tratamiento. Fueron negativos los CPS en 21 (91.3% pacientes. Estos porcentajes de curación son mayores a los encontrados en el presente estudio donde el porcentaje de curación fue de 80%, esta diferencia es probable que sea debida a que se utilizó menos dosis y menor tiempo de administración, por lo tanto, si queremos incrementar el porcentaje de curación con mebendazol deberíamos utilizar las dosis indicadas por Al-Waili.<sup>19</sup>

Otros estudios de investigación valorando el uso de mebendazol para el tratamiento de *Giardia lamblia* en pacientes adultos han encontrado fallas terapéuticas,<sup>20,23</sup> sin embargo, no sucede lo mismo en los niños, y entonces la pregunta obligada sería ¿por qué?

En esta investigación utilizamos la dosis y tiempo de administración debido a la metodología del estudio, pues el objetivo era comparar la eficacia de mebendazol contra nitazoxanida y este último fármaco también se administró dos veces al día por tres días.

Bulut y col.,<sup>24</sup> en un ensayo clínico en niños, administró mebendazol; en un grupo, 100 mg diarios por un día, y en otro, 100 mg diarios por siete días, los porcentajes de curación fueron de 41.7% y 58.3% respectivamente, cifras que se encuentran por abajo de lo reportado en este estudio. Otra vez es probable que las diferencias sean debidas a las dosis y el tiempo de administración utilizadas en estas investigaciones. Nitazoxanida es un derivado de 5-nitrotiazol, relativamente nuevo, poco estudiado, pues sólo fueron encontradas ocho referencias en el Medline, de las cuales cuatro han sido estudios clínicos, tres en adultos y otro en niños y adultos, ninguno ha evaluado por sí mismo su eficacia contra *G. lamblia* en niños, ni ha sido comparado con otros antiparasitarios.<sup>13,25-30</sup>

Romero-Cabello R, y col.<sup>13</sup> en un estudio realizado en adultos y niños, se evaluó la eficacia y tolerancia de nitazoxanida en infecciones por protozoarios y helmintos. Administró el fármaco a niños de cuatro a once años de edad, 200 mg dos veces al día, por tres días. La eficacia fue del 72% (33/46) para *G. lamblia*, porcentaje menor al encontrado en este estudio de 78% (32/41) en el cual se utilizó 100 mg dos veces al día por tres días.

Abaza H y col. (datos no publicados), realizó un estudio en adultos y niños, cuyo objetivo era evaluar la eficacia de nitazoxanida para el tratamiento de protozoarios y helmintos intestinales. A los niños se les administró 200 mg cada 12 h, por tres días. Fueron evaluados 29 niños con giardiasis, de los cuales se curaron 24 (82.7%), similar a los resultados de este estudio en el que se encontró 78% de curación, con menos dosis, pero en el mismo tiempo de administración. No evaluaron las reacciones secundarias.

En cuanto a las reacciones secundarias se ha mencionado que el mebendazol es bien tolerado y que no las ocasiona,<sup>12</sup> sin embargo en este estudio su frecuencia fue más bien alta (21,9%), siendo dolor abdominal, diarrea y cefalea las más frecuentes, sin embargo hay que tomar en cuenta que la mayoría de los niños antes del inicio del tratamiento presentaban un alto porcentaje de síntomas que pudieron persistir mientras se administraba el medicamento.

Las reacciones secundarias por nitazoxanida fueron más frecuentes (39%) que las ocasionadas por mebendazol, siendo el dolor abdominal mucho más frecuente (31.7%). Romero-Cabello y col.,<sup>13</sup> sólo reportaron reacciones secundarias en tres (3%) niños con dolor abdominal transitorio, lo cual es diferente a lo hallado en este estudio. Padilla Raygoza y col.,<sup>32</sup> compararon el efecto de quinifamida contra nitazoxanida en el tratamiento de amibiasis intestinal no disintérica, en niños, y encontró que de 105 niños a los cuales se les administró nitazoxanida, 18 (17,1%) tuvieron efectos adversos, 10 (9.5%) tuvieron dolor abdominal y 8 (7.6%) presentaron náusea, lo cual se acerca más a los porcentajes de reacciones secundarias de este estudio.

Podemos concluir que el mebendazol y la nitazoxanida tienen buena eficacia contra la infección por *G. lamblia* en niños, sin embargo, las reacciones secundarias por nitazoxanida son más frecuentes que con mebendazol.

#### REFERENCIAS

1. Sotelo CN. Giardiasis en niños. Aspectos clínicos y terapéuticos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55: 4753.
2. Cedillo-Rivera R. ¿Es la giardiasis un problema real? *Epidemiología* 1989; 4: 1-6.
3. Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O. Manual de infectología clínica. 14ª ed. México: Méndez Editores, 1994: 139.
4. Rodríguez-García R, Sánchez MMI. Frecuencia de parasitosis intestinal en niños de Minatitlán, Veracruz. *Rev Fac Med UNAM* 1997; 40: 170-1.
5. Rodríguez-García R, Rodríguez-Guzmán LM, Sánchez MMI, Gómez DA, Cedillo RR. Prevalencia de parasitosis intestinal en mujeres embarazadas y su relación con el peso del niño al nacer. Memorias de la III Reunión de Investigación Médica de la Región Sur, Instituto Mexicano del Seguro Social, Boca del Río, Veracruz 1998; 25-26 39.
6. Ramírez MJ, Rivera EM, Mora MA, Saucedo L. Principales manifestaciones gastrointestinales de la giardiasis en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1983; 40: 571-6.
7. Rodríguez-García R, Aburto BM, Sánchez MMI. Eficacia del albendazol en el tratamiento de giardiasis en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53: 173-7.
8. Dohi FB, Martínez VR, Godoy OLM. Evaluación de dos esquemas cortos de nitroimidazoles, secnidazol y tinidazol en tratamiento de giardiasis. *Bol Clin Hosp Edo Son* 1990; 7: 38-45.
9. Dutta AK, Phadke MA, Bagade AC et al. A randomized multicentre study to compare safety and efficacy of albendazole and metronidazole in the treatment of giardiasis in children. *Indian J Pediatr* 1994; 61: 689-93.
10. Hall A, Nahar Q. Albendazole treatment for infections with *Giardia duodenalis* in children de Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 84-6.
11. Al-Waili NS, Al-Waili BH, Saloom KY. Therapeutic use of mebendazole in giardial infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82: 438.
12. Al-Waili NS, Hasan NU. Mebendazole in giardial infections: a comparative study with metronidazole. *J Infect Dis* 1992; 165: 1170-1.
13. Romero CR, Guerrero RL, Muñoz G, Cruz G. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 91: 701-3.
14. Edlind T, Hang T, Chakraborty P. Activity of the antihelmintic benzimidazoles against *Giardia lamblia* in vitro. *J Infect Dis* 1990; 162: 1408-11.

15. Meloni BP, Thompson RCA, Reynoldson JA, Seville P. Albendazole: a more affective anti giardial agent *in vitro* than metronidazole or tinidazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 375-9.
16. Chávez B, Espinoza CR, Cedillo RR, Ramírez A, Martínez PA. Effects of albendazole on *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* trophozoites. *Arch Med Res* 1992; 23: 63-7.
17. Chávez B, Cedillo RR, Martínez PA. *Giardia lamblia*: ultrastructural study of the *in vitro* effects of benzimidazoles. *J Protozool* 1992; 39: 510-5.
18. Cedillo RR, Muñoz O. *In vitro* susceptibility of *Giardia lamblia* to albendazol, mebendazole and other chemotherapeutic agents. *J Med Microbiol* 1992; 37: 221-4.
19. Al-Waili N. Mebendazole in giardial infections: inappropriate doses. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 753-4.
20. Gascon F, Moreno A, Valls ME, Miró JM. Failure of mebendazole treatment in *Giardia lamblia* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 647.
21. Gáscon F, Abós R, Valls ME, Corachán M. Mebendazole and metronidazole in giardial infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 694.
22. Gáscon J, Corachán M. Mebendazole in giardial infections: a reply. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 754.
23. di Martino L, Nocerino A, Pettoello M. Mebendazole in giardial infections: confirmation of the failure of this treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85: 557-8.
24. Bulut BU, Gulnar SB, Aysev D. Alternative treatment protocols in giardiasis: a pilot study. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 493-5.
25. Rossignol JF, Maisonneuve H. Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana* infections. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33: 511-2.
26. Murphy JR, Friedmann JC. Pre-clinical toxicology of nitazoxanide: a new antiparasitic compound. *J Appl Toxicol* 1985; 5: 49-52.
27. Stockis A, Deroubaix X, Lins R, Jeanbaptiste B, Calderon P, Rossignol JF. Pharmacokinetics of nitazoxanide after single oral dose administration in 6 healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 349-51.
28. Doumbo O, Rossignol JF, Pichard E et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 637-9.
29. Dubeuil L, Houcke I, Mouton Y, Rossignol JF. *In vitro* evaluation of activities of nitazoxanide and against anaerobes and aerobic organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2266-70.
30. Theodos CM, Griffiths JK, D'Onfro J, Tzipori S. Efficacy of nitazoxanide against *Cryptosporidium parvus* in cell culture and animal models. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1959-65.
31. Rossignol JF, Abaza H, Friedman H. Successful treatment of human fascioliasis with nitazoxanide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 103-4.
32. Padilla Raygoza N, Alarcón GA, Figueroa FC, Muñoz RM. Comparación de efecto de quinfamida y de la nitazoxanida en el tratamiento de la amibiasis no disintérica, en niños. *Rev Mex Pediatría* 1998; 65: 1969.